

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТЕОПОРОЗА, СВЯЗАННОГО С БЕРЕМЕННОСТЬЮ И ЛАКТАЦИЕЙ: ВЗАИМОСВЯЗЬ МАРКЕРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА, МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ И ПЕРЕЛОМОВ

Аббосхужаева Л.С.¹, Алиханова Н.М.²

¹ Республиканский специализированный научно-практический центр эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, г. Ташкент,

² Институт здравоохранения и стратегического развития, г. Ташкент

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. Homiladorlik va laktatsiya bilan bog'liq osteoporoz (HLO) bo'lgan ayollarda suyak metabolizmi markerlari, suyak mineral zichligi (SMZ) va sinishlar o'rtasidagi o'zaro bog'liqlikni o'rganish.

Materiallar va usullar. Tadqiqotga reproduktiv yoshdagi 69 nafar ayol kiritildi. Asosiy guruhni homiladorlik va/yoki laktatsiya davrida orqa sohasida og'riq paydo bo'lgan hamda MRTda umurtqa tanalarining kompression sinishlari aniqlangan 40 nafar ayol, nazorat guruhini esa anamnezida sinishlar va orqa sohasida og'riq bo'lmagan 29 nafar ayol tashkil etdi. Klinik-anamnestik xususiyatlar, kalsiy-fosfor almashinuvi ko'rsatkichlari, suyak remodellanishi markerlari (osteokalsin, Beta-CrossLaps), RANKL/OPG tizimi hamda ikki energiyali rentgen absorbsiometriyasi (DEXA) usulida bel umurtqalari (L1-L4) va son suyagi proksimal qismining SMZ ko'rsatkichlari baholandi. Statistik tahlilda Spirmen korrelyatsion tahlili va Vard usuli bo'yicha ierarxik klaster tahlili qo'llanildi.

Natijalar. HLO bilan og'riqan bemorlarda osteokalsin, Beta-CrossLaps, RANKL miqdori va RANKL/OPG nisbati yuqori bo'lib, SMZning, ayniqsa bel umurtqalari sohasida, yaqqol pasayganligi aniqlandi. Bel umurtqalarida Z-mezon $\leq -2,0$ bemorlarning 77,5%ida qayd etildi. HLO bilan og'riqan ayollar kalsiyga boy mahsulotlarni muntazam ravishda kamroq iste'mol qilgan (mos ravishda 32,5% va 65,5%; $p=0,008$) hamda tanani yopib turadigan kiyimni ko'proq kiygan (mos ravishda 47,5% va 10,3%; $p=0,002$). Kompression sinishlar soni RANKL, Beta-CrossLaps, osteokalsin miqdori va RANKL/OPG nisbati bilan musbat, bel umurtqalari, son suyagining proksimal qismi va son suyagi bo'yni Z-mezonlari bilan esa manfiy korrelyatsion bog'liqlikka ega bo'ldi. Klaster tahlili bemorlar yoshi, suyak remodellanishi xususiyatlari, SMZ va sinishlar soni bo'yicha farqlanuvchi uchta fenotipik profilni ajratish imkonini berdi.

Xulosa. Olingan natijalar HLOda suyak metabolizmi buzilishlarining geterogen ekanligini ko'rsatadi hamda sinish xavfi yuqori bo'lgan ayollarni erta aniqlash uchun klinik, biokimyoviy va densitometrik ko'rsatkichlarni kompleks baholash zarurligini ta'kidlaydi.

SUMMARY

Objective. To study the relationships between bone metabolism markers, bone mineral density (BMD), and fractures in women with pregnancy- and lactation-associated osteoporosis (PLO).

Materials and methods. The study included 69 women of reproductive age: 40 women who developed back pain during pregnancy and/or lactation and had vertebral compression fractures on MRI, and 29 control women without a history of fractures or back pain. Clinical and anamnestic characteristics, calcium-phosphorus metabolism, bone turnover markers (osteocalcin, Beta-CrossLaps), the RANKL/OPG system, and BMD of the lumbar spine (L1-L4) and proximal femur measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) were assessed. Spearman correlation analysis and hierarchical cluster analysis (Ward's method) were applied.

Results. Patients with PLO demonstrated higher levels of osteocalcin, Beta-CrossLaps, RANKL, and the RANKL/OPG ratio, as well as a pronounced reduction in BMD, particularly in the lumbar spine. A Z-score ≤ -2.0 in the lumbar spine was observed in 77.5% of patients with PLO. Women with PLO less often consumed calcium-rich foods regularly (32.5% vs 65.5%; $p=0.008$) and more often wore body-covering clothing (47.5% vs 10.3%; $p=0.002$). The number of compression fractures showed positive correlations with RANKL, Beta-CrossLaps, osteocalcin, and the RANKL/OPG ratio, and negative correlations with Z-scores of the lumbar spine, proximal femur, and femoral neck. Cluster analysis identified three phenotypic profiles differing in age, bone turnover characteristics, BMD, and fracture burden.

Conclusion. These findings indicate the heterogeneity of bone metabolic disturbances in PLO and emphasize the importance of a comprehensive assessment of clinical, biochemical, and densitometric parameters for early identification of women at increased fracture risk.

Keywords: pregnancy- and lactation-associated osteoporosis, bone mineral density, vertebral compression fractures, bone remodeling, RANKL/OPG, densitometry.

Kalitso'zlar: *homiladorlik va laktatsiya bilan bog'liq osteoporoz, suyak mineral zichligi, umurtqalarning kompression sinishlari, suyak remodellanishi, RANKL/OPG, densitometriya.*

Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) сопровождается уменьшением прочности кости и повышением риска переломов. Особое значение нарушения костного метаболизма приобретают у женщин репродуктивного возраста, поскольку беременность и лактация сопровождаются физиологической адаптацией кальциевого обмена и выраженными изменениями процессов костного ремоделирования [11].

Остеопороз, связанный с беременностью и лактацией (ОБЛ), представляет собой редкую, но тяжелую форму пременопаузального остеопороза, развивающуюся преимущественно в III триместре беременности или в первые месяцы после родов. По данным Kasahara K. et al. [13], частота ОБЛ составляет 460 случаев на миллион родов, тогда как Toba M. et al. [24] сообщают о 4,5 случая на 10 000 беременностей, однако в этот показатель были включены переломы, произошедшие в течение 2 лет после госпитализации по акушерским показаниям. Ретроспективное исследование, проведенное Orhadje E. et al. [21] показало, что частота ОБЛ после родов составила 6,8 случая на 100 000 беременностей, а распространенность оценивалась в 4,1 случая на каждые 100 000 женщин репродуктивного возраста. Такие различия возможно связаны с особенностями исследуемых популяций и методологии исследований. Вместе с тем редкость заболевания и недостаточная осведомленность о нем медицинских работников могут способствовать позднему выявлению переломов и задержке начала терапии.

Основным клиническим проявлением ОБЛ является выраженная боль в спине, нередко обусловленная компрессионными переломами тел позвонков. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) могут выявляться множественные переломы позвонков, значительно реже наблюдается поражение проксимального отдела бедренной кости [1,12].

Беременность и особенно лактация сопровождаются существенной перестройкой кальциевого гомеостаза и костного ремоделирования, необходимой для обеспечения потребностей плода и новорожденного в кальции [2,16]. В большинстве случаев эти изменения носят физиологический и обратимый характер, однако у части женщин на фоне дополнительных факторов риска они могут сопровождаться выраженной потерей костной массы и развитием остеопороза.

В связи с этим комплексная оценка МПКТ и биохимических маркеров костного ремоделирования представляет интерес для изучения особенностей костного метаболизма при ОБЛ и их взаимосвязи с клиническими проявлениями заболевания, прежде всего с переломами. В Узбекистане ранее не проводилось исследований, посвященных клинико-лабо-

раторным особенностям остеопороза, связанного с беременностью и лактацией.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить взаимосвязь маркеров костного метаболизма, минеральной плотности костной ткани и переломов у женщин с остеопорозом, ассоциированным с беременностью и лактацией

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 69 женщин репродуктивного возраста.

Основную группу составили 40 женщин, у которых во время беременности и/или лактации возникли боли в спине и при проведении МРТ были выявлены компрессионные переломы тел позвонков различной локализации.

Контрольную группу составили 29 женщин без переломов и болевого синдрома в спине в анамнезе. Всем участницам проводили анкетирование, клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Лабораторное исследование включало определение общего кальция, фосфора, 25-гидроксивитамина D [25(OH)D], щелочной фосфатазы, паратиреоидного гормона (ПТГ), а также биохимических маркеров костного ремоделирования – β -CrossLaps и остеокальцина. Определение показателей проводили электрохемилюминесцентным методом на иммунохимическом анализаторе Elecsys с использованием соответствующих реагентов производителя. Дополнительно определяли показатели системы RANK/RANKL/OPG – остеопротегерин (OPG) и растворимый лиганд рецептора-активатора ядерного фактора κ B (sRANKL), с последующим расчетом отношения RANKL/OPG. Уровни RANKL и OPG определяли их наборами для ИФА анализа Elabscience (США).

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на костном денситометре Prodigy (GE Lunar Corporation, США) в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) и проксимальном отделе бедренной кости. Оценивали абсолютные значения МПКТ (г/см²) и Z-критерий. В соответствии с рекомендациями Международного общества клинической денситометрии (ISCD) значение Z-критерия $\leq -2,0$ расценивали как «МПКТ ниже ожидаемого диапазона для данного возраста».

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова (протокол № 4 от 27.06.2024). Все участницы исследования подписали информированное согласие после получения информации о характере и целях исследования. Исследование проводилось в соответствии с

принципами Хельсинкской декларации.

Статистический анализ. Для формирования базы данных использовали программу Microsoft Excel. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics, version 23, Python 3.11 с использованием библиотек SciPy, Pandas и NumPy. Характер распределения количественных признаков оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении данные представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Взаимосвязи между количественными показателями оценивали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена. Силу и направление взаимосвязей характеризовали коэффициентом корреляции Спирмена (r_s). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Качественные признаки представляли в виде абсолютных значений и долей (%).

Межгрупповые различия качественных признаков оценивали с использованием критерия χ^2 Пирсона, при малых ожидаемых частотах - точного критерия Фишера. Для оценки ассоциации анамнестических признаков и факторов риска с наличием ОБЛ рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Для выделения групп пациенток со сходными сочетаниями показателей костного метаболизма и

минеральной плотности костной ткани проводили иерархический кластерный анализ методом Варда с использованием евклидова расстояния после предварительной z-стандартизации количественных признаков.

На основании полученного кластерного решения были сформированы три фенотипических профиля. Для сравнения количественных показателей между выделенными группами использовали критерий Краскела–Уоллиса.

При выявлении статистически значимых различий выполняли последующие попарные сравнения с помощью критерия Манна–Уитни с поправкой Холма на множественные сравнения. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для решения поставленных задач все обследованные были разделены на 2 группы.

Первую группу составили 40 женщин в возрасте 18-43 лет, у которых был выявлен остеопороз, связанный с беременностью и лактацией, во вторую вошли 29 женщин аналогичного возраста без переломов и болевого синдрома в спине в анамнезе.

Анализ клинико-анамнестических данных показал, что группы были сопоставимы по ИМТ, возрасту наступления менархе, количеству беременностей и паритету (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика обследованных женщин ($M \pm SD$)

Показатели	ОБЛ, n=40	Контроль, n=29	p
Возраст, лет	29,1 $\pm$ 5,9	27,6 $\pm$ 4,5	0,24
Вес, кг	60,3 $\pm$ 10,6	60,2 $\pm$ 13,5	0,98
ИМТ, кг/м ²	23,6 $\pm$ 3,9	22,8 $\pm$ 4,3	0,43
Возраст менархе, лет	13,0 $\pm$ 1,6	12,5 $\pm$ 1,1	0,14
Количество беременностей	2,38 $\pm$ 1,8	1,86 $\pm$ 1,36	0,21
Паритет	1,7 $\pm$ 1,1	1,62 $\pm$ 0,98	0,76
Интервал между родами в среднем, лет	3,2 $\pm$ 1,6	4,8 $\pm$ 2,0	0,04
Длительность лактации, мес	6,8 $\pm$ 6,4	7,7 $\pm$ 2,9	0,45
ИМТ, 25,0-29,9 кг/м ²)	12(30%)	4(13,8%)	0,12
Ожирение >30,0 кг/м ²	3(7,5%)	3(10,3%)	0,68
Первичные роды	26(65%)	18(62,1%)	0,80
Интервал между родами			
до 2 лет	2(5%)		
от 2 до 5 лет	9(22,5%)	6(20,7%)	0,86
$\geq$ 5 лет	3(7,5%)	5(17,2%)	0,22
Длительность грудного вскармливания			
<6мес	19(47,5%)	4(13,8%)	0,006
до 1 года	14(35%)	22(75,9%)	0,001
> 1 года	7(17,5%)	3(10,3%)	0,41
Боль в спине			
во время беременности	19(47,5%)		
во время лактации	21(52,5%)		
Количество переломов в среднем	3,9 $\pm$ 1,9		
1	6(15%)		
2-3	8(20%)		
$\geq$ 4	26(65%)		

В группе ОБЛ высокий паритет (4 и более родов в анамнезе) имели 7,5% женщин. В группе контроля многоорождение в анамнезе отмечено у 10,3% женщин (ОШ 1,42; 95% ДИ 0,26-7,61; $p = 0,68$).

Частота избыточной массы тела и ожирения между группами существенно не различались. При этом избыточная масса тела несколько чаще регистрировалась среди женщин с ОБЛ, однако различия не достигли статистической значимости (ОШ 2,68; 95%ДИ 0,76-9,38; $p = 0,12$).

Анализ репродуктивного анамнеза показал, что в группах наиболее часто интервал между последовательными родами составлял от 3 до 6 лет. Интергенетический интервал менее 2 лет встречался только у 2-х женщин с ОБЛ. При этом средние показатели у пациенток с ОБЛ были значимо ниже, чем у женщин контрольной группы.

Большинство женщин в обеих группах осуществляли грудное вскармливание продолжительностью до 12 месяцев, тогда как длительность лактации более одного года встречалась значительно реже и не имела статистически значимых различий между группами.

Следует отметить, что среди пациенток с ОБЛ длительность кормления менее 6 месяцев встречалась существенно чаще, чем среди женщин группы контроля (ОШ 5,65; 95%ДИ 1,66-19,2; $p = 0,006$).

Боль во время лактации наблюдалась у 52,5% пациенток, что незначительно больше, чем во время беременности ($p = 0,65$). Среднее количество переломов у пациенток с ОБЛ составило $3,9 \pm 1,9$. В большинстве случаев 4 и более переломов.

При анализе данных опросника было выявлено, что критическая масса тела (<57 кг) и ИМТ < 20 кг/м² с одинаковой частотой в обеих группах.

Наиболее выраженные различия были выявлены в характере потребления продуктов, содержащих кальций. Женщины с ОБЛ достоверно реже регуляр-

но включали кальцийсодержащие продукты в рацион питания по сравнению с женщинами контрольной группы (32,5% против 65,5%; ОШ 0,25; 95%ДИ 0,09–0,70; $p = 0,008$).

Регулярная физическая активность продолжительностью не менее 30 минут в день несколько реже регистрировалась у пациенток с ОБЛ (30,0% против 51,75%), однако различия не были статистически значимыми ($p = 0,07$) и скорее носили характер тенденции.

Пациентки с ОБЛ почти в 5 раз чаще носят одежду, скрывающую тело, чем женщины группы контроля (47,5% против 10,3%; ОШ 7,84; 95%ДИ 2,04-30,1; $p = 0,002$). Частота употребления кофе и газированных напитков статистически значимо не различалась между обследованными группами. Отягощенный семейный анамнез по переломам встречался редко в обеих группах ($p = 0,65$).

В обследованных группах уровни Са (ОБЛ - $2,31 \pm 0,12$ ммоль/л и контроль - $2,29 \pm 0,17$ ммоль/л; $p = 0,57$), фосфора ($1,40 \pm 0,36$ ммоль/л и $1,32 \pm 0,22$ ммоль/л; $p = 0,30$ соответственно), и ПТГ ($39,8 \pm 14,2$ pg/ml и $42,9 \pm 13,9$ pg/ml; $p = 0,37$) не различались. Уровень ЩФ у пациенток с ОБЛ ($144,0 \pm 40,2$ U/L) был значимо выше по сравнению показателями контрольной группы ($125,0 \pm 34,5$ U/L, $p = 0,04$).

Средний уровень 25(OH)D в обеих группах (ОБЛ: $18,2 \pm 9,2$ ng/ml и контроль: $17,3 \pm 9,02$ ng/ml; $p = 0,70$), дефицит витамина Д (до 20 нг/мл) был выявлен более чем у 70% и 61,2% пациенток с ОБЛ и женщин контрольной группы.

При анализе маркёров костного ремоделирования установлено, что уровень остеокальцина, Beta-CrossLaps, RANKL и соотношение RANKL/ OPG были значимо выше у пациенток с ОБЛ, по сравнению с женщинами контрольной группы. Содержание OPG между группами статистически значимо не различалось (табл. 2).

Таблица 2

Показатели фосфорно-кальциевого обмена у обследованных женщин (M±SD)

Показатели	ОБЛ, n=40	Контроль, n=29	p
Остеокальцин, ng/mL	$37,9 \pm 16,3$	$28,7 \pm 14,0$	0,02
Beta-CrossLaps, ng/mL	$0,652 \pm 0,336$	$0,448 \pm 0,324$	0,01
RANKL, pg/mL	$353,0 \pm 260,9$	$146,5 \pm 98,6$	0,0001
OPG, ng/mL	$2,24 \pm 1,64$	$1,66 \pm 0,30$	0,06
RANKL/ OPG	$155,1 \pm 43,9$	$90,8 \pm 59,4$	$<0,0001$

У женщин с ОБЛ наблюдается выраженное снижение BMD во всех отделах исследованных костей (табл. 3).

BMD шейки бедра у пациенток с ОБЛ была ниже, однако статистически значимых различий по этому показателю не выявлено. Подавляющее большинство пациентов 31 (77,5%) имеют значительное отклонение плотности костной ткани (Z -score $\leq -2,0$) в позвоночнике. В контрольной группе у 8 (27,6%) женщин костная масса в этом отделе не соответствовала воз-

растной норме (умеренное снижение: Z -score от $-1,0$ до $-2,0$).

Значительная доля пациенток с ОБЛ (28–70%) имела умеренные и выраженные отклонения от возрастных нормативных значений в проксимальном отделе бедренной кости. Только у 1 женщины из группы сравнения Z -score был ниже среднего. В области шейки бедра у 11 (27,5%) пациенток с ОБЛ значение Z -score существенно отличалось от показателя у лиц аналогичного возраста.

Таблица 3

Показатели минеральной плотности костной ткани у обследованных женщин (M±SD)

Показатели		ОБЛ, n=40	Контроль, n=29	p
Позвоночник	BMD, g/cm ²	0,813±0,14	0,894±0,19	0,04
	T-score	-2,84±1,17	0,10±1,20	<0,0001
	Z-score	-2,88±1	-0,12±1,03	<0,0001
	AM, %	69,7±10,6	97,8±7,7	<0,0001
ПО бедренной кости	BMD, g/cm ²	0,793±0,12	0,882±0,15	0,008
	T-score	-1,41±1,08	0,81±0,70	<0,0001
	Z-score	-1,42±1,01	0,83±0,57	<0,0001
	AM, %	82,3±12,8	105,9±8,3	<0,0001
Шейка бедра	BMD, g/cm ²	0,797±0,10	0,833±0,10	0,15
	T-score	-1,36±1,04	0,44±0,93	<0,0001
	Z-score	-1,32±0,93	0,18±0,85	<0,0001
	AM, %	82,5±12,6	98,4±7,2	<0,0001

BMD – минеральная плотность костной ткани; T-score – отклонение минеральной плотности костной ткани от среднего значения пиковой костной массы молодых здоровых женщин; Z-score – в сравнении с референтной группой, соответствующей возрасту обследованной, AM – отклонение от показателя, соответствующей возрасту обследованной в процентах; ПО – проксимальный отдел.

У 18 (45,0%) пациенток изменения были умеренными. Аналогичные изменения выявлены у 9 (31,0%) женщин контрольной группы.

В ходе корреляционного анализа установлена

прямая умеренная корреляционная взаимосвязь количества переломов с соотношением RANKL/OPG ($r = 0,52$; $p < 0,0001$) и RANKL ($r = 0,46$; $p < 0,0001$) (рис. 1).

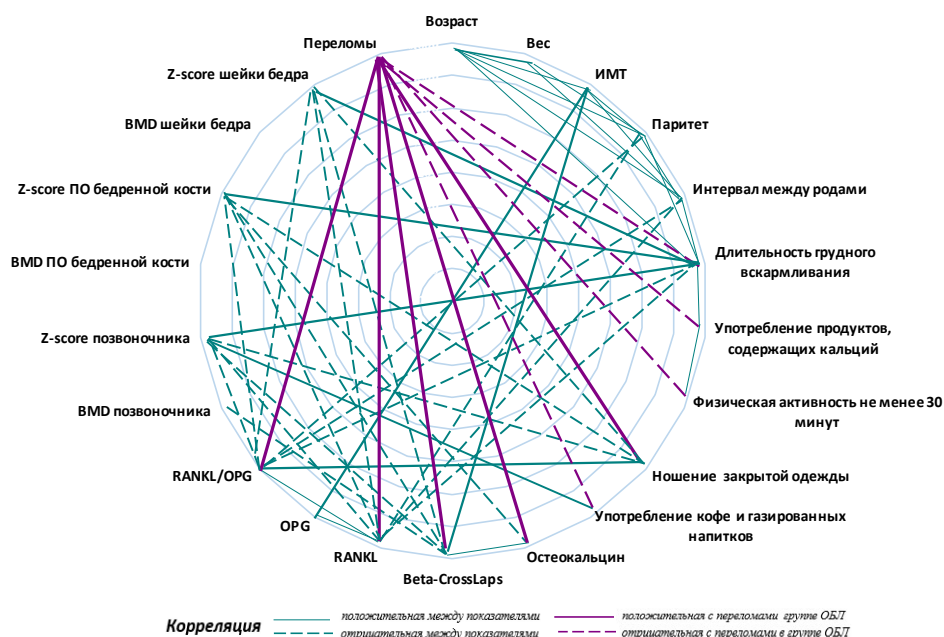


Рис. 1. Схема корреляционной связи клинических, биохимических показателей и маркеров костного метаболизма при ОБЛ.

Выявлена средней степени положительная корреляционная зависимость с уровнем Beta-CrossLaps ($r = 0,33$; $p = 0,006$) и остеокальцина ($r = 0,27$; $p = 0,02$). Дальнейший анализ показал наличие сильной отрицательной взаимосвязи количества переломов с Z-score позвоночника ($r = -0,76$; $p < 0,0001$) и умеренной проксимального отдела бедренной кости ($r =$

$-0,65$; $p < 0,0001$) и шейки бедра ($r = -0,49$; $p < 0,0001$).

По результатам кластерного анализа были выделены три кластера. Первый кластер на 66,7% состоял из пациенток с ОБЛ (14 человек). Второй кластер включал исключительно женщин с ОБЛ (10 – 100%), в третий кластер вошли 16 (42,1%) пациенток (рис. 2).

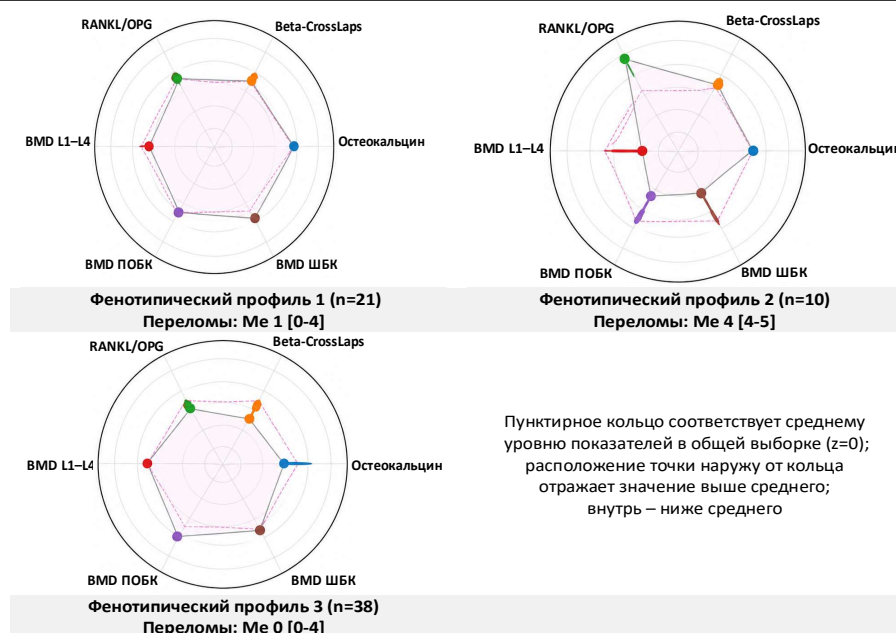


Рис. 2. Фенотипические профили показателей костного ремоделирования и минеральной плотности костной ткани у пациенток с ОБЛ.

Совокупность взаимосвязанных клинико-анамнестических, биохимических и денситометрических характеристик пациенток, сформировавших отдельный кластер мы обозначили термином «фенотипический профиль».

Пациентки с ОБЛ с «фенотипическим профилем 1» были старше по возрасту ($35,6 \pm 3,7$ лет) с отягощенным репродуктивным анамнезом (высокий паритет и продолжительное грудное вскармливание), показатели костного ремоделирования и МПКТ имели промежуточные значения. Женщины с ОБЛ, соответствующие «фенотипическому профилю 3», были наиболее молодыми ($24,8 \pm 2,3$ года) и характеризовались низкими уровнями маркеров костного метаболизма – остеокальцина, β -CrossLaps, RANKL и соотношения RANKL/OPG – в сочетании со снижением Z-score позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и шейки бедра.

Наиболее выраженные особенности отмечались у пациенток с «фенотипическим профилем 2» (возраст – $26,8 \pm 4,3$ года).

Для этой группы характерны выраженная активация системы RANKL/OPG, повышенная костная резорбция, низкая МПКТ и наибольшее количество компрессионных переломов позвоночника.

ОБСУЖДЕНИЕ

Остеопороз, связанный с беременностью и лактацией (ОБЛ), – это тяжелая форма остеопороза в пременопаузальном периоде, которая преимущественно возникает в последнем триместре беременности или в раннем послеродовом периоде.

В настоящем исследовании приняли участие 40 пациенток с ОБЛ и 29 женщин контрольной группы. У большинства обследованных с ОБЛ были выявля-

ны множественные переломы позвонков (в среднем – 3,9), что согласуется с рядом аналогичных исследований, где средний показатель варьировал от 3,3 до 4,2 [12, 15, 17]. Согласно полученным результатам, большинство переломов позвоночника зарегистрированы в период лактации.

Известно, что репродуктивные факторы оказывают влияние на состояние минеральной плотности костной ткани. Во время беременности и лактации наблюдается потеря кальция из костей матери и снижение МПКТ.

Однако по наблюдениям различных авторов в течение 6–12 месяцев после прекращения лактации костная масса восстанавливается. На сегодняшний день нет единого мнения о том, является ли влияние репродуктивных факторов на кости положительным или отрицательным [8, 14].

Изучение репродуктивного анамнеза выявило, что в обеих группах преобладал интергенетический интервал от 3 до 6 лет. Средние значения данного показателя у пациенток с ОБЛ оказались статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ($p = 0,04$).

По данным Кауа А. et al. [14], увеличение интервала между беременностями снижает риск остеопороза.

У обследованных пациенток с ОБЛ статистически значимо чаще отмечалась продолжительность кормления менее 6 месяцев. Можно предположить, что небольшая продолжительность грудного вскармливания связана с ранним появлением боли в спине.

Kyvernitis I. et al. [15] не выявили корреляции между количеством переломов и продолжительностью лактации ($p = 0,242$). Авторами установлена значимая корреляция между количеством переломов

на момент постановки диагноза и риском последующих переломов ($p = 0,003$).

Анализ образа жизни показал, что пациентки с ОБЛ реже включали в рацион продукты питания, содержащие кальций, и реже занимались физической активностью по сравнению с женщинами контрольной группы. О роли кальция в подавлении костной резорбции, улучшении прочности костей и снижении риска переломов при регулярной физической активности у женщин указывает ряд исследований.

Tuzun S. & Aygun E. [26] через группу поддержки пациентов в WhatsApp провели онлайн-опрос 52 женщин с диагнозом ОБЛ. Участницы были разделены на две группы (с переломами и без переломов) для сравнительного анализа.

Женщины с переломами сообщали о значительно более высоком уровне физической активности во время беременности ($p = 0,026$).

Почти половина пациенток с ОБЛ чаще носит одежду, скрывающую тело, по сравнению с женщинами контрольной группы ($p = 0,002$). По данным литературы, женщины, которые закрывают себя одеждой по культурным или религиозным причинам имеют низкий уровень витамина D и подвержены риску развития остеопороза в более позднем возрасте [5,6,23].

Известно, что ремоделирование костной ткани зависит от состояния фосфорно-кальциевого обмена. В нашем исследовании не установлены значимые различия в уровнях кальция, фосфора, ПТГ и 25(OH) D между группами.

В нашем исследовании выявлена высокая распространенность дефицита витамина D (до 20 нг/мл) как среди пациенток с ОБЛ (70%), так и среди женщин контрольной группы (61,2%).

Эти данные согласуются с результатами некоторых исследований сообщавших, о дефиците витамина D у 59,3% и недостаточности - у 20,9% молодых женщин и женщин в пременопаузе [10]. Arya V. et al. [4] сообщают о корреляции уровня 25(OH)D с МПКТ в шейке бедренной кости и треугольнике Уорда ($r = 0,50$, $p = 0,020$ и $r = 0,46$, $p = 0,037$ соответственно).

В нашем исследовании у пациенток с ОБЛ выявлено повышение уровней остеокальцина, β -CrossLaps и RANKL, а также увеличение соотношения RANKL/OPG.

Система RANKL/OPG является основным сигнальным путем, регулирующим дифференцировку и функцию остеобластов и остеокластов. Баланс между RANKL и OPG регулирует резорбцию и образование кости [27]. По мнению ряда исследователей, RANKL и OPG участвуют в ремоделировании костной ткани, что делает их потенциальными биомаркерами костного метаболизма. Соотношение RANKL/OPG играет центральную роль в резорбции костной ткани у женщин в постменопаузе с остеопорозом [3,7,18,20].

По нашим данным у женщин с ОБЛ наблюдается выраженное снижение BMD по сравнению с кон-

трольной группой. Наиболее выраженные изменения ($Z\text{-score} \leq -2,0$) зафиксированы в позвоночнике у 77,5% больных, тогда как в контрольной группе отклонения были лишь умеренными (27,6%).

В проксимальном отделе бедра значимые или умеренные нарушения выявлены у 70% пациенток с ОБЛ. В области шейки бедра, несмотря на общую тенденцию к снижению, статистически значимых различий между группами не выявлено.

По данным Park K. et al. [22] низкий ИМТ и дефицит витамина D являлись факторами риска низкой МПКТ шейки бедра, но не поясничного отдела позвоночника. У 75% и 73,8% здоровых корейских женщин в пременопаузальном периоде $Z\text{-score}$ не соответствовал возрастным нормам. Приблизительно у 2,5% женщин в пременопаузе МПКТ более чем на 2,0 стандартных отклонения ниже средней минеральной плотности в референтной популяции, соответствующей по возрасту, полу и этнической принадлежности [19].

При оценке состояния позвоночника по $Z\text{-score}$ Elsayed S. et al. [10] обнаружили, что 26,7% молодых женщин в пременопаузальном периоде минеральная плотность не соответствовала показателям возраста.

В ряде исследований показано, что для оценки риска остеопоротических переломов необходим комплексный подход с учетом не только МПКТ (DEXA), а также клинических, биохимических и инструментальных параметров.

В исследовании Edwards M. H. et al. [9] с применением кластерного анализа данных HRpQCT (высокоразрешающей периферической компьютерной томографии) были выделены два фенотипа костной ткани, различающиеся по уровню риска переломов. Первый фенотип характеризуется низкой толщиной и плотностью кортикального слоя, а второй - низкой плотностью и количеством трабекул. У мужчин первый кластер не был связан с низкой МПКТ шейки бедра. Авторы подчеркивают, что стандартная денситометрия (DEXA) не позволяет идентифицировать пациентов первого фенотипа, особенно мужчин с широким поперечным сечением кости и тонкой кортикальной оболочкой. Исследование подтверждает, что фенотипические профили зависят от пола, а пациенты с идентичными показателями МПКТ могут иметь принципиально разный риск переломов в зависимости от микроархитектурных и механических особенностей костной ткани.

Westbury L. et al. [28] установили наличие двух фенотипов, ассоциированных с повышенным риском переломов у лиц обоих полов. В частности, фенотип, характеризующийся более тонким кортикальным слоем и меньшей толщиной кортикальной кости, ассоциируется с повышенным риском переломов.

Исследование Whittier D. et al. [29] показали, что разные микроархитектурные фенотипы связаны с разными уровнями риска переломов. У пожилых людей существуют три различных фенотипа микро-

архитектуры костной ткани, которые связаны с различной степенью риска переломов. В свою очередь, Torres-Costoso A. et al. [25] подчеркивают значимость фенотипирования не только для пожилых пациентов, но и для молодых взрослых. Авторы выделили пять фенотипов с учётом показателей состава тела (а именно соотношения жировой и мышечной массы) и других параметров МПКТ.

В нашем исследовании с помощью кластерного анализа в изученной популяции выделены три фенотипических профиля. Пациентки с ОБЛ, соответствующие «фенотипическому профилю 1», были старше по возрасту, имели отягощённый репродуктивный анамнез и характеризовались умеренными изменениями показателей костного метаболизма.

Пациентки с «фенотипическим профилем 2», характеризовались высокой костной резорбцией (активация системы RANKL/OPG), низкой МПКТ и максимальной частотой компрессионных переломов.

Женщины с ОБЛ, с «фенотипическим профилем 3» имели низкие уровни маркеров костного обмена и сниженный Z-score.

ВЫВОДЫ

1. Среди изученных модифицируемых факторов риска характер потребления кальцийсодержащих продуктов и ношения закрытой одежды достоверно различался между женщинами с ОБЛ и женщинами контрольной группы. Регулярная физическая активность, употребление кофе и газированных напитков не показали статистически значимых различий между группами.

2. У пациенток с ОБЛ выявлены более высокие уровни маркеров костного ремоделирования (остеокальцина, β -CrossLaps, RANKL и соотношение RANKL/OPG) по сравнению с контрольной группой.

3. Женщины с ОБЛ, имеют более низкую минеральную плотность костной ткани (МПКТ) во всех отделах исследованных костей по сравнению с контрольной группой.

4. Уровни RANKL, RANKL/OPG и β -CrossLaps прямо коррелировали с количеством переломов. Сильная обратная корреляция количества переломов установлена с Z-score позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и шейки бедра.

5. По результатам кластерного анализа были выделены три кластера, которые позволили выделить три фенотипических профиля пациенток с ОБЛ, различающихся по возрасту, репродуктивному анамнезу, активности костного ремоделирования, уровню МПКТ и частоте компрессионных переломов позвоночника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аббосхужаева Л.С., Алиханова Н.М., Исмаилов С.И. и др. Остеопороз, связанный с беременностью и лактацией. Описательный мини-обзор Остеопороз и остеопатии. 2022; 25(3): 4. doi: org/10.14341/osteo20223.
2. Akil S., Al-Mohammed H., Al-Batati N. et al.

Quantitative ultrasound assessment of the effect of parity on bone mineral density in females. BMC Women's Health. 2021; 21(1): 380. doi: 10.1186/s12905-021-01516-w.

3. Amer O., Wani K., Ansari M. et al. Associations of Bone Mineral Density with RANKL and Osteoprotegerin in Arab Postmenopausal Women: A Cross-Sectional Study. Medicina (Kaunas). 2022; 58(8): 976. doi: 10.3390/medicina58080976.
4. Arya V., Bhambri R., Godbole M., Mithal A. Vitamin D status and its relationship with bone mineral density in healthy Asian Indians. Osteoporos Int. 2004; 15(1): 56-61. doi: 10.1007/s00198-003-1491-3.
5. Budak N., Çiçek B., Sahin H., Tutus A. Bone mineral density and serum 25-hydroxyvitamin D level: is there any difference according to the dressing style of the female university students. Int J Food Sci Nutr. 2004; 55(7): 569-75. doi: 10.1080/09637480400015869.
6. Buyukuslu N., Esin K., Hizli H. et al. Clothing preference affects vitamin D status of young women. Nutr Res. 2014; 34(8): 688-693. doi: 10.1016/j.nutres.2014.07.012.
7. Chi G., Qiu L., Ma J. et al. The association of osteoprotegerin and RANKL with osteoporosis: a systematic review with meta-analysis. J Orthop Surg Res. 2023; 18(1): 839. doi: 10.1186/s13018-023-04179-5.
8. Crandall C., Liu J., Cauley J. Associations of Parity, Breastfeeding, and Fractures in the Women's Health Observational Study. Obstet Gynecol. 2017; 130: 171-180. doi: 10.1097/AOG.0000000000002096.
9. Edwards M., Robinson D., Ward K. J et al. Cluster analysis of bone microarchitecture from high resolution peripheral quantitative computed tomography demonstrates two separate phenotypes associated with high fracture risk in men and women. Bone. 2016; 88:131-137. doi: 10.1016/j.bone.2016.04.025.
10. Elsayed S., Mohafez O., Abozaid H. Determinants of bone mineral density in young and premenopausal females. Al-Azhar Assiut Medical Journal. 2021;19(1): 27-35. doi: 10.4103/azmj.azmj_171_20.
11. Hadji P., Athanasiadis A., Brandi M. et al. Pregnancy- and lactation-associated osteoporosis: A position statement of the IAPM, IOF, ECTS, ESCEO, IMS, and EMAS. Int J Gynaecol Obstet. 2026. doi: 10.1002/ijgo.71203
12. Hadji P., Boekhoff J., Hahn M. et al. Pregnancy-associated osteoporosis: a case-control study. Osteoporos Int. 2017; 28(4):1393-1399. doi: 10.1007/s00198-016-3897-8.
13. Kasahara K., Tanaka-Mizuno S., Tsuji S, et al. Pregnancy and lactation-associated osteoporosis as a major type of premenopausal osteoporosis: a retrospective cohort study based on real-world data. BMC Pregnancy Childbirth. 2024; 24(1): 301.
14. Kaya A., Doğan O., Başbuğ A. et al. An Evaluation of the Association of Reproductive History and Multiple Births during Adolescence with Postmenopausal Osteoporosis. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2019;

- 79(3): 300-307. doi: 10.1055/a-0743-7260.
15. Kyveritakis I., Reuter T., Hellmeyer L., Hars O., Hadji P. Subsequent fracture risk of women with pregnancy and lactation-associated osteoporosis after a median of 6 years of follow-up. *Osteoporos Int.* 2018; 29(1): 135-142. doi: 10.1007/s00198-017-4239-1.
 16. Laban M., Hussain S., El-Kotb A. et al. Bone Health Assessed by Calcaneal Quantitative Ultrasound among Cohort of Pregnant Egyptian Women. *J Microsc Ultrastruct.* 2021; 9(3): 103-107. doi: 10.4103/JMAU.JMAU_9_20.
 17. Laroche M., Talibart M., Cormier C. et al. Pregnancy-related fractures: a retrospective study of a French cohort of 52 patients and review of the literature. *Osteoporos Int.* 2017; 28: 3135–3142. doi: 10.1007/s00198-017-4165-2.
 18. Leszczyńska D., Szatko A., Toboła A. et al. Novel aspects of biochemical assessment of bone remodeling and mineralization. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025; 16: 1702413. doi: 10.3389/fendo.2025.1702413.
 19. Lewiecki E. Premenopausal bone health assessment. *Curr Rheumatol Rep.* 2005; 7(1): 46-52. doi: 10.1007/s11926-005-0008-9.
 20. Nair S., Hatkar S., Patil A. et al. Age-related changes and reference intervals of RANKL, OPG, and bone turnover markers in Indian women. *Arch Osteoporos.* 2021; 16(1): 146. doi: 10.1007/s11657-021-01014-4.
 21. Orhadje E., Berg K., Hauser B., Ralston S. Clinical features, incidence and treatment outcome in pregnancy-associated osteoporosis: a single-Centre experience over two decades. *Calcif Tissue Int.* 2023; 113(6): 591-596
 22. Park K., Lim J., Kim K. et al. Z-score discordance and contributing factors in healthy premenopausal women with low bone mineral density: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-9. *J Bone Miner Metab.* 2016; 34(6): 668-677. doi: 10.1007/s00774-015-0715-x.
 23. Shipton E., Shipton E. Vitamin D Deficiency and Pain: Clinical Evidence of Low Levels of Vitamin D and Supplementation in Chronic Pain States. *Pain Ther.* 2015 Jun;4(1):67-87. doi: 10.1007/s40122-015-0036-8.
 24. Toba M., Terauchi M., Moriwaki M. et al. Fractures within 2 years of an obstetric hospitalization: analysis of nationwide administrative data in Japan. *J Bone Miner Metab.* 2022; 40(5): 748-754.
 25. Torres-Costoso A., Martínez-Vizcaíno V., Baptista F. et al. Body composition phenotypes and bone health in young adults: A cluster analysis. *Clin Nutr.* 2023; 42(7):1161-1167. doi: 10.1016/j.clnu.2023.05.006.
 26. Tuzun S., Aygun E. Pregnancy and lactation-associated osteoporosis: insights from an online self-reported patient survey. *Arch Osteoporos.* 2026; 21(1): 85. doi: 10.1007/s11657-026-01666-0.
 27. Wang X., Zhang Y., Yu Z., Zhou J. The role of the serum RANKL/OPG ratio in the healing of intertrochanteric fractures in elderly patients. *Mol Med Rep.* 2013; 7(4): 1169-1172. doi: 10.3892/mmr.2013.1335.
 28. Westbury L., Shere C., Edwards M. et al. Cluster Analysis of Finite Element Analysis and Bone Microarchitectural Parameters Identifies Phenotypes with High Fracture Risk. *Calcif Tissue Int.* 2019; 105(3): 252-262. doi: 10.1007/s00223-019-00564-7.
 29. Whittier D., Samelson E., Hannan M. et al. Bone Microarchitecture Phenotypes Identified in Older Adults Are Associated With Different Levels of Osteoporotic Fracture Risk. *J Bone Miner Res.* 2022; 37(3): 428-439. doi: 10.1002/jbmr.4494
-